

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THESE

N° 605

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice SERRE

Né le 12 février 1910 à Saint-Germain-Lembron (Puy-de-Dôme)

Contribution

à

**l'Etude de l'Etat Humoral
chez les Asthmatiques**

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE

1936

703

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice SERRE

Né le 12 février 1910 à Saint-Germain-Lembron (Puy-de-Dôme)

Contribution

à

**l'Etude de l'Etat Humoral
chez les Asthmatiques**

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE

1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Cliniqu chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (E)... Pathologie médicale.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLIARD..... Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
FEY..... Urologie.
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL..... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
GAYET..... Physiologie.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN.... Anatomie pathologique
JOANNON..... Hygiène.
JUSTIN-BESANÇON, Hydro-climatolo-
 gie thérapeutique.
LABBE (Henri). Chimie biologique.
LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LEMAIRE..... Pathologie expérimen-
 tale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiä-
 trie.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
OBERLING.... Anatomie pathologique
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RICHET..... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
TROISIER Pathologie expérimen-
 tale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROcq Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE Puériculture.
 RUPPE..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRAND-PARENTS

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance et de vive affection.

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGIÓN D'HONNEUR

*Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.*

*Hommage de profonde gra-
titude et de vive admiration.*

A MONSIEUR LE D^r AUDRE JACQUELIN

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE D^r FRANÇOIS JOLY

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

*Qui nous ont inspiré le sujet
de cette thèse et fourni tous les
documents nécessaires à son
élaboration.*

*En témoignage de notre très
grande reconnaissance et de
notre respectueux dévouement.*

A MONSIEUR CH. O. GUILLAUMIN.

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Dont les travaux et les conseils
nous ont été d'un secours pré-
cieux pour la réalisation de
cette thèse.*

*Nous lui exprimons notre
bien sincère gratitude.*

A MONSIEUR LE D^r CHARLES RICHET FILS
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a toujours réservé
le meilleur accueil dans son
service.*

*Témoignage de vive recon-
naissance et de fidèle attache-
ment.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE
CLERMONT-FERRAND

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION — HISTORIQUE

Depuis longtemps, les cliniciens ont soupçonné l'influence que pouvaient avoir sur l'asthme les troubles du métabolisme de certaines substances chimiques comme l'*acide urique*. Leur conception s'appuyait uniquement sur des faits cliniques, en particulier sur les rapports étroits qui paraissent exister entre l'asthme et la goutte et qui, entrevus déjà par Trousseau et Bouchard ont été signalés par maints auteurs parmi lesquels il faut citer Sydenham, Guéneau de Mussy, Huchard, Le Gendre, Haig.

C'est à Schlemmer que revient le mérite d'avoir dès 1896, individualisé un type clinique d'asthme uricémique caractérise par l'existence dans les antécédents du malade, de goutte ou de rhumatisme goutteux, l'alternance chez le malade lui-même, des crises d'asthme et de goutte, la présence dans les urines d'un sédiment riche en cristaux uratiques.

Delthil et Sédillot après lui, ont voulu étendre à l'ensemble des asthmatiques le type ainsi décrit par Schlemmer.

Sédillot définit l'asthme une uricémie respiratoire d'origine hépatique. Il pense qu'il s'agit d'une imprégnation urique des tissus, mais dont le taux de l'uricémie, ne peut donner une idée exacte.

Le Professeur Cordier dans son rapport au Congrès du Mont-Dore en 1932, constate que si l'on a beaucoup parlé d'uricémie on en a dosé bien moins. Pour lui, l'hyperuricémie constatée n'a de valeur que chez un sujet dont la constante d'Ambard est normale. Encore peut-elle être seulement un phénomène passager. Quant à l'hyperuricémie globulaire elle doit être isolée, sinon elle est secondaire à l'hyperuricémie plasmatique. Si l'on a trouvé des résultats intéressants chez les gouteux, dans l'asthme, les recherches sont restées jusqu'ici négatives.

Dans une communication du Congrès, Cordier Enselme et Valin donnent des observations d'asthmatiques, chez lesquels l'uricémie atteint dans le sérum, les chiffres de 0,064, 0,072, 0,0625, 0,054, 0,050, 0,045.

Mais ces quelques dosages ne peuvent constituer une statistique suffisante.

A côté de l'acide urique, l'acide oxalique a quelquefois été dosé dans le sang des asthmatiques.

Le Professeur Loeper au XIII^e Congrès de médecine en 1912 a rapporté trois cas où l'oxalemie atteignait les chiffres considérables de 0,03, 0,075, 0,08.

Cordier, Enselme et Valin, dans la communication déjà citée en utilisant la méthode de dosage de M.Ch.O. Guillaumin ont trouvé chez trois malades respectivement : 0, 009, 0,0135, 0,018. La différence des techniques employées peut expliquer cette disproportion des résultats.

Enfin la cholestérine a aussi été étudiée dans l'asthme.

Pour Cantonnet son accumulation dans le sang et surtout dans les tissus est à l'origine des accidents asthmatiques.

Gérardo de Villegas s'appuyant sur des constatations d'ordre clinique, fait également une très large part à l'hypercholestérinémie.

Contrairement à ces auteurs, le Professeur Cordier qui a fait des dosages de cholestérine dans le sang n'a jamais trouvé de modifications importantes.

Tout récemment M. Debidour et M^{lle} Nageotte dans une statistique portant sur 50 malades utilisant la méthode colorimétrique de Grigaut ont trouvé dans 80 % des cas, un taux de cholestérol supérieur à 2 gr. et dans 14 % il atteignait ou dépassait 3 gr. Ces auteurs ont pu établir deux courbes comparatives du taux de la cholestérine chez des asthmatiques et chez des sujets normaux, chaque point de la courbe représentant une moyenne de cinq dosages; ceux-ci étant répétés de huit jours en huit jours. Ils ont constaté

que la courbe donnée par les asthmatiques était constamment au-dessus de celle fournie par les sujets normaux.

Tels sont les principaux travaux publiés à ce jour, touchant à la biochimie de l'asthme, en ce qui concerne l'acide urique, l'acide oxalique et la cholestérine. Comme on le voit la question est encore loin d'être élucidée : ou bien on a généralisé quelques cas indéniables, ou bien les dosages ont porté sur un nombre trop restreint de cas pour permettre d'en tirer une conclusion.

A la consultation de l'hôpital Saint-Antoine et au Dispensaire Léon-Bourgeois (Clinique médicale du Professeur Bezançon) sous la direction du Docteur A. Jacquelin et du Docteur F. Joly, nous avons pu examiner le sang de 120 *asthmatiques*.

Nous avons dosé chez eux, l'*acide urique plasmatique*, l'*acide oxalique*, la *cholestérine*, la *bilirubine* et les *composés sulphydrylés globulaires*. (L'étude de la calcémie et de la potassémie a fait l'objet de la thèse de Dimoff Paris, 1933.

Nous avons pu mener à bien ce travail grâce à la collaboration de l'éminent chimiste qu'est M. Ch.O. Guillaumin à qui nous tenons ici à rendre hommage ainsi qu'à son assistante M^{lle} G. Luiset.

Nos recherches ne concernent que des adultes atteints d'asthme vrai et non d'origine cardiaque

ou rénale, le sang étant prélevé dans l'intervalle des crises. Mais quand nous l'avons pu, nous avons pratiqué ces divers examens sur des malades en état de crise.

Cette étude nous a paru présenter un double intérêt à la fois doctrinal et pratique.

D'une part elle nous permettra peut-être d'apporter un élément au problème si complexe de la pathogénie de l'asthme et de la constitution du terrain asthmatique. Si les troubles humoraux ne sont pas retrouvés chez tous nos malades, du moins pourront-ils prédominer chez un certain nombre d'entre eux.

D'autre part, la connaissance précise des perturbations nutritives que l'on met en évidence chez les asthmatiques, pourra nous guider dans la conduite d'un traitement rationnel s'inspirant des données fournies par le laboratoire.

PREMIÈRE PARTIE

RÉSULTATS

I. *L'ACIDE URIQUE SANGUIN ET LES COMPOSÉS SULFHYDRYLES*

L'acide urique est comme on le sait la forme terminale de la désintégration des nucléoprotéïdes qui se scindent sous l'action des divers ferments tissulaires en nucléosides, nucléotides qui donnent enfin les bases puriques génératrices de l'acide urique adénine et guanine.

L'acide urique existe dans les divers constituants du sang mais y est réparti d'une façon inégale. Il est plus abondant dans le sérum où son dosage a été utilisé pour la caractérisation d'états accompagnés de déficience rénale légère d'excès alimentaires, d'un trouble du métabolisme des nucléïnes (leucémie) et enfin d'états relevant de mécanismes plus complexes tels que la goutte.

Dans les globules le taux de l'acide urique y est toujours inférieur à celui du plasma. Certains auteurs pensent que le rapport *acide urique globulaire, acide urique plasmatique*, reflète l'imprégnation urique des tissus. Cette assertion mérite des recherches plus approfondies parce que le dosage de l'acide urique globulaire est sensiblement plus délicat que celui du plasma. Aussi l'avons-nous laissé de côté dans cette étude et réservé pour des recherches dont nous apporterons plus tard les résultats.

1^o LES COMPOSÉS SULFHYDRYLES.

GÉNÉRALITÉS.

A côté de l'acide urique il nous a semblé intéressant d'étudier le groupe des composés caractérisés par la présence du groupement. — S.H. dans leur molécule et qui doivent à celui-ci une importance particulière dans les échanges nutritifs.

Voici déjà plusieurs années que le Professeur Loeper et ses collaborateurs ont attiré l'attention sur le rôle du soufre en biologie et ce travail ne fera que confirmer leurs constatations premières. Parmi les composés existant dans les globules sanguins le plus important est le *glutathion réduit* dont l'étude particulière a déjà fait l'objet de tant de travaux originaux. Après lui vient un corps dont l'existence n'a été démontrée

qu'après de longs tâtonnements et que Benedict et Behre ont désigné sous le nom de thioneïne, identique probablement à l'ergothioneïne de Tanret.

Dans ce travail, nous avons recherché l'abondance du bloc de ces corps en nous appuyant sur le fait qu'il sont tous deux capables de réduire le réactif phosphotungstique de Folin.

Le dosage a été obtenu en comparant la teinte bleue développée à celle fournie par une solution de cystine réduite par SO^2 et traitée par le réactif phosphotungstique dans les mêmes conditions de milieu alcalin. Le résultat a été exprimé en glutathion en admettant que la cystine avait été totalement réduite en cystéine.

Dosage de l'acide urique des globules et des autres composés réducteurs du phosphotungstate alcalin.

1^o MESURE DU VOLUME GLOBULAIRE. —

Le sang est recueilli dans un tube à centrifuger et sur oxalate de soude (0 gr. 06 pour 200 cc. de sang) ou sur fluorure et oxalate alcalin à la même dose et il est rendu ainsi incoagulable.

La première opération consiste à centrifuger le sang dans un tube gradué à une vitesse au moins égale à 5.000 tours minute. On note les volumes respectifs occupés par le plasma et par les globules qu'on rapporte à cent volumes de sang total. Avec un petit

siphon spécial on décante alors la totalité du plasma. On ajoute aux globules environ un volume d'eau distillée. On mélange assez fortement et on décante dans une éprouvette graduée. On rince le tube avec de l'eau distillée 2 ou 3 fois et on réunit le tout dans l'éprouvette en complétant avec de l'eau jusqu'à obtenir une dilution à $1/5$ des globules.

2° DÉFÉCATION. — Dans un tube à centrifuger mesurer dans l'ordre :

Dilution de globules à $1/5$	25 cc.
Solution récente de métaphosphate	5 cc.
de soude à 6 %	5 cc.
Eau distillée	15 cc.
Acide sulfurique N $\times 90$	5 cc.
250	

Mélanger intimement avec un agitateur. Porter dans les tubes du centrifugeur. On doit obtenir un liquide incolore et limpide ou tout au plus légèrement opalescent.

3° DOSAGE. — A. *Dosage de l'acide urique.*

Mélanger dans un gros tube :

Liquide déféqué	20 cc.
Solution de NaCl à 9 °/°	2 cc.
Solution de lactate d'Ag (5 %) et d'acide lactique à 5 %	5 cc.

Centrifuger. Décanter le liquide surnageant et le jeter sur le culot blanc. Ajouter :

Solution de NaCl 10% HCl N/10 — 2 cc.

Triturer longuement le précipité. Ajouter ensuite 5 ou 6 cc. d'eau. Délayer, centrifuger recueillir le liquide surnageant dans un tube. Ajouter q. s. de Co_3Na_2 pour neutraliser en présence d'un papier de tournesol, plus un excès de 3 cc. Ajouter alors 0,5 de réactif phosphotungstique.

On a une coloration bleue qu'on fait disparaître comme plus haut avec la solution titrée de ferricyanure.

B. Dosage du total des corps agissant sur le réactif phosphotungstique :

Mélanger dans un gros tube :

Liquide déféqué incolore	5 cc.
Solution de carbonate de Na	3 cc.
Solution phosphotungstique	0 cc. 5
Eau distillée q. s. p.	10 cc.

Après une à deux minutes opérer le titrage de la coloration bleue obtenue par décoloration à l'aide de la solution titrée de ferricyanure comme plus haut.

Le titrage de la solution de ferricyanure est obtenu à l'aide d'une solution récente et titrée d'acide urique dans les phosphates alcalins (selon Benedict).

On procède également une fois pour toutes à la comparaison des colorations bleues, obtenues avec

des solutions d'acide urique et celles obtenues avec les solutions de cystine réduite. On obtient ainsi deux courbes d'étalonnage auxquelles on se reporte :

Expression des résultats. — On obtient dans la première opération le taux d'acide urique. La différence entre le deuxième et le premier donne le taux des composés sulfhydriques.

Dans certains cas, il est intéressant de rapporter le taux de ces derniers composés, contenus dans un litre de globules à celui contenu dans un litre de sang total. Il suffit, pour cela, de se reporter au taux des globules dans celui-ci, déterminé au début de l'opération.

Le taux normal de ces composés ainsi dosés et exprimés en glutathion se tient entre 0 gr. 50 et 0 gr. 60 par litre de globules sanguins.

RÉSULTATS :

Nous avons effectué ce dosage chez 62 asthmatiques : les uns présentaient une hyperuricémie plasmatique et nous avons trouvé chez eux des chiffres allant de 0,80 à 1,03 pour les composés sulfhydriques. Les autres avaient une uricémie plasmatique normale. Nous ne donnons ici les résultats que chez ces derniers sujets dont la plupart avaient moins de 50 ans.

	acide urique	comp. sulfh.
Par.	0, 035	0, 57
Mer.	0, 039	0, 67
Mme. G.	0, 041	0, 68
Mai	0, 053	0, 79
Haz	0, 052	0, 91
Si.	0, 034	0, 92
M ^{lle} V.	0, 046	0, 93
Mme. Fr.	0, 044	0, 94
Z.	0, 037	0, 97
Ir.	0, 037	0, 93
Po.	0, 037	0, 95
Mme. R.	0, 037	0, 81
J.	0, 038	0, 84
Ch.	0, 046	0, 86
M ^{lle} Fr.	0, 046	0, 91
Va.	0, 052	0, 95
M ^{lle} Y.	0, 038	0, 99
O.	0, 046	1, 01
Ca.	0, 052	1, 05
Mme. Bel	0, 031	1.10
Sch.	0, 034	1. 10
Lam.	0, 034	1. 11
H.	0, 031	1. 15
Mme. Ro.	0, 043	1. 18
N.	0, 024	1. 22
Er.	0, 035	1. 23

En résumé dans ces 28 cas, nous trouvons :

1 résultat normal	0, 57
2 à peine augmentés	0, 67 et 0, 68
16 compris entre	0, 75 et 1
9 au-dessus de	1

*L'augmentation du taux de ces composés
est donc à peu près constante.*

Quelle interprétation donner à cette surabondance de composés globulaires sulfhydriques ?

En l'état actuel de la question il nous faut surtout rappeler les travaux de Loeper et de ses collaborateurs, mais qui ont porté surtout sur le soufre du plasma. Du côté globulaire on a beaucoup plus attiré l'attention sur la baisse du glutathion sanguin (avitaminose (maladie d'Addison) que sur un excès de celui-ci.

C'est pourquoi nous devons conclure avec prudence que si le foie et peut-être les glandes endocrines jouent un rôle important dans le trouble sulfhydrique il sera nécessaire d'entreprendre de nouvelles recherches étreignant le sujet sous des aspects plus étroits pour donner une explication précise à cette anomalie globulaire entrevue ici.

De toute façon, il importe de souligner que cette augmentation des composés sulfhydriques est, comme nous le verrons, de tous les troubles humoraux à peu

près *le seul* qui soit constaté de façon quasi-constante chez les asthmatiques.

2° L'ACIDE URIQUE PLASMATIQUE.

Nous avons pratiqué de nombreux dosages d'acide urique dans le sérum de nos asthmatiques. Mais nous n'avons retenu que ceux présentant par ailleurs un taux d'urée normal, de façon à éliminer l'hyperuricémie résultant d'une imperméabilité rénale.

Ces dosages ont été effectués par la réaction phosphotungstique avec titrage au ferricyanure ainsi qu'il suit :

DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE PLASMATIQUE. — 1° *Solutions nécessaires* :

A. Acide trichloracétique à 20 %.

B. Carbonate de soude cristallisé à 400 gr. de sel par litre.

C. Réactif phosphotungstique (formule de Folin et Denis).

D. Solution titrée de ferricyanure de potassium.

a) Solution de réserve (qui se conserve bien pendant plusieurs mois si elle est à l'abri de la lumière).

Ferricyanure de potassium 2 gr.

Potasse en plaques 2 gr.

Eau distillée q. s. p. 100 gr.

De celle-ci on fait :

b) La solution titrée usuelle :

Solution mère 1 cc.

Eau distillée q. s. p. ... 100 cc. (à refaire tous les huit jours et conserver à l'obscurité).

2° *Défécation* :

Plasma ou sérum 5 cc.

Acide trichloracétique à 20 % . 5 cc.

Alcool octylique 1 goutte.

Agiter — Centrifuger.

3° *Réaction et titrage* :

Dans un tube de verre incolore à fond rond assez large on introduit :

4 cc. de filtrat trichloracétique,

6 cc. d'eau distillée,

3 cc. de carbonate de soude à 40 %,

0,50 de réactif phosphotungstique (d'après Jonesco Matiu).

On mélange et après une ou deux minutes on titre en faisant couler à l'aide d'une microburette et jusqu'à décoloration complète sur fond blanc une solution titrée récente de ferricyanure de K.

Le taux normal est compris entre 0,030 et 0,045.

RÉSULTATS :

Nous avons réuni plus loin, un certain nombre d'observations que nous avons classées différemment

selon que l'uricémie était normale ou augmentée.

L'ensemble de nos dosages est le suivant :

Dans 56 cas sur 120, nous avons trouvé des chiffres normaux compris entre 0,030 et 0,045 (43 cas), ou légèrement élevés entre 0,047 et 0,050 (13 cas), et dans 64 cas des chiffres nettement augmentés compris entre 0,050 et 0,080.

L'uricémie plasmatique était donc normale dans 46,6 % des cas et en excès dans 53,4 %.

II. L'ACIDE OXALIQUE

L'étude de l'oxalémie est de date relativement récente. Elle est surtout l'œuvre de Loeper et ses collaborateurs qui ont montré par ailleurs le rôle toxique de l'acide oxalique s'accumulant dans l'organisme.

Son origine est mal connue. On pense qu'il s'agit d'un trouble du métabolisme de l'acide urique des protéïdes mais surtout des glucides. On a noté aussi l'influence de la prolifération de certaines bactéries intestinales.

Le dosage de l'acide oxalique dans le sang est particulièrement délicat, ce corps se trouvant en quantité minime dans le sérum.

Nous avons utilisé la technique de M. Ch. O. Guillaumin que nous reproduisons ci-après.

DOSAGE DE L'ACIDE OXALIQUE DANS LE SÉRUM
(*Bull. Soc. Chimie biol.* 1927).

1° *Défécation* :

Prendre :

Sérum 20 cc.

Acide trichloracétique 20 cc.

Filtrer jusqu'à l'obtention d'une *solution très limpide*.

2^o *Réaction* : Dans un tube à centrifuger conique mesurer :

Filtrat au 1/2	20 cc.
Solution de Ca Cl 2 à 40 %	0 cc. 5
Solution <i>récente</i> d'acide oxa- lique N/100	2 cc.

Solution de Rouge de méthyle : quelques gouttes.

Ammoniaque goutte à goutte en quantité suffisante pour obtenir une coloration jaune.

Revenir au rose pâle avec quelques gouttes d'acide acétique au 1/10.

Mélanger, laisser reposer 24 heures et si possible à la glacière.

En même temps, dans un tube conique témoin, mesurer :

Sérum artificiel (1)	10 cc.
Acide trichloracétique à 20 % .	10 cc.
Cacl ² à 40 %	0 cc. 5
Acide oxalique N/100	2 cc.

etc... comme précédemment.

(1) Sérum artificiel : Formule détaillée :

Nacl	0, 60
So4 Mg.	0, 25
So4 K2	0, 46
Cacl	0, 277
Po4 NaH2	0, 150
HCl	XX gttes.
Eau distillée q. s. p.	1000

Après 24 heures de séjour en lieu frais centrifuger, les tubes étant entourés d'eau pour les garantir contre le bris dans le tube d'acier ou centrifugeur. Tenir la main à ce que l'intérieur de celui-ci soit propre non rouillé et si possible huilé. On retire les tubes, on les essuie extérieurement, on décante le liquide à l'aide d'un siphon à pointe courbe. On lave une fois le précipité à l'eau bidistillée.

On centrifuge on décante comme précédemment, on verse sur le résidu séjournant au fond de chaque tube 3 cc. d'acide sulfurique normal. On porte au bain-marie bouillant pendant 2 minutes, et on titre à l'aide de permanganate N/100 jusqu'à coloration rose pâle persistante, en déduisant à chaque fois la quantité utilisée pour obtenir cette coloration. On la détermine en versant dans un tube contenant une même quantité d'eau q.s. de la solution de permanganate pour avoir une coloration égale au premier.

1 cc. de permanganate N/10 = 0 mgr. 45 d'acide oxalique anhydre.

Le résultat cherché est donc par litre 45 mgr multiplié par la différence obtenue entre le volume utilisé pour le dosage et celui du témoin.

Il semble qu'on puisse percevoir jusqu'à 0,04 de différence soit pratiquement 2 mgr.

Si cette différence est nulle ou si le volume du témoin est supérieur à celui utilisé pour le dosage on écrira

que le résultat cherché est moins de 2 mgr. par litre.

Ce mode de dosage donne généralement un résultat négatif, c'est-à-dire inférieur à 0,002 par litre, limite de sensibilité de cette méthode.

RÉSULTATS :

Voici le résultat des dosages effectués sur 27 cas, dont nous rapportons plus loin quelques observations.

Nous avons obtenu :

12 fois un taux d'acide oxalique normal, c'est-à-dire inférieur à 0,002,

9 fois l'hyperoxalémie était nette comprise entre 0,002 et 0,006.

6 fois elle était importante allant de 0,006 à 0,015.

D'après ces chiffres l'hyperoxalémie existerait donc dans 52% des cas.

Contrairement à nos résultats et à ceux de Cordier. Loeper a trouvé des chiffres beaucoup plus élevés ce qui provient sans doute d'une différence de technique.

Nous n'avons pu établir aucun parallèle entre l'hyperoxalémie et l'hyperuricémie et aucun caractère clinique ne semble différencier les asthmatiques hyperoxalémiques des autres.

III. LA CHOLESTERINE

L'étude de la cholestérine et de ses variations a fait l'objet de nombreux travaux en particulier de Chauffard et son école.

Son métabolisme semble être sous la dépendance de l'alimentation, de l'activité des glandes endocrines (thyroïde, glandes génitales, hypophyse, thymus, surtout surrénales et corps jaune) du poumon et du foie qui nous intéressent plus spécialement dans l'asthme.

Nous l'avons dosée dans le sérum suivant la méthode colorimétrique que Grigant a exposée dans sa thèse et qui est restée classique.

Les limites physiologiques s'étendent de 1 gr. 50 à 2 gr. 50 par litre.

Nous rapportons plus loin des observations où l'hypercholestérinémie accompagne l'hyperuricémie plasmatique et des cas d'hypercholestérinémie isolée.

Dans l'ensemble sur 110 cas où nous avons pratiqué cette recherche nous avons trouvé :

— dans 81 cas, un taux normal oscillant entre 1 gr. 50 et 2 gr. 50.

48 fois entre 1 gr. 5 et 2 gr.

33 — 2 gr. 2 gr. 50.

— dans 10 cas, la cholestérinémie était inférieure à 1 gr. 50.

— dans 19 cas, elle était nettement élevée, comprise entre 2 gr. 50 et 3 gr. 20.

La cholestérine est donc en excès marqué seulement dans environ 1/5 des cas.

Ces résultats paraissent en désaccord profond avec ceux obtenus par M. Debidour et M^{lle} Nageotte. Ces auteurs retenant comme chiffres anormaux tous ceux dépassant 2 gr. trouvent que la cholestérine est augmentée dans 80 % des cas. Même en adoptant cette limite la cholestérine serait augmentée dans nos observations dans moins de 50 % des cas. Selon nous, d'ailleurs, on ne peut parler d'hypercholestérinémie (surtout chez la femme) qu'à partir de 2 gr. 50.

POUVOIR CHOLESTÉROLYTIQUE DU SÉRUM

On peut se demander s'il n'est pas plus intéressant de rechercher le pouvoir cholestérololytique. On sait en effet que ce dernier n'est nullement fonction de la teneur du sérum en cholestérol comme l'ont montré les travaux de Loeper et Lemaire, de Tissier et Eck.

Ainsi à des chiffres bas peuvent correspondre des sérums précipitants. Dans de nombreux syndromes, la grande fréquence, si ce n'est la constance d'un pouvoir négatif a été signalée.

Cette investigation peut être de nature à apporter une précision sur l'état diathésique de l'asthmatique et à contrôler les hypothèses qu'ont soulevées les variations du taux du cholestérol dans l'asthme.

Bien que poursuivant actuellement nos recherches sur ce sujet nous rapportons quelques uns des résultats obtenus :

	Cholestérol initial	Pouvoir cholestérolitique (plasma)	
	gr.	absolu	%
Bou.,	1, 69	0, 57	+ 33, 6 %
Vas.,	1, 44	0, 44	+ 30, 4 %
Rip.,	1, 80	0, 45	+ 25
Jam.,	1, 78	0, 41	+ 6, 1
J.V.,	1, 45	0, 58	+ 40
Fer.,	2, 35	0, 15	+ 6, 3
Bar.,	1, 87	0, 17	+ 9
Chav.,	2, 44	0, 72	+ 29, 5
Cham.,	1, 45	0, 32	+ 22
Des.,	1, 66	0, 38	+ 22
Bar.,	1, 55	0, 44	+ 28, 3
Leur.,	1, 56	0, 52	+ 33
Vil.,	2, 38	0, 20	+ 8, 4

Il ressort de ces premiers résultats que la plupart des asthmatiques possèdent un sérum dont le pouvoir cholestérolitique est largement positif et souvent supérieur aux valeurs indiquées par d'autres auteurs chez le sujet sain.

Contrairement à l'opinion de certains auteurs, il ne semble pas que l'adrénaline soit susceptible de conférer au sérum de ces malades, un pouvoir précipitant. Notamment chez des sujets qui avaient reçu un nombre considérable d'injections d'évamine, l'adrénaline ne paraît pas avoir agi de façon nette sur le cholestérol.

IV. BILIRUBINE

Nous avons complété nos recherches par quelques dosages de bilirubine. Nous avons utilisé la technique de Van den Bergh (méthode indirecte) dont voici le détail :

1° Solutions nécessaires :

Préparer à l'avance les réactifs :

A	{ Acide sulfurique	1 gr.
	{ Hcl pur	15 gr.
	{ Eau distillée	1.000 gr.

B	{ En flacon	{ Nitrite de soude	3 gr.
	{ compte-gouttes		
	{ normal		
		{ Eau distillée ...	100 cc.

Au moment de l'emploi et au plus 1 heure avant préparer le réactif d'Ehrlich.

Solution A 5 cc.

Solution B 5 gouttes.

2° Dosage.

a) Désalbumination :

Sérum 2 cc.

Alcool à 95 4 cc.

b) Centrifuger,

c) Réaction :

Liquide désalbuminé 2 cc.

Réactif d'Ehrlich 0 cc. 5. —

Alcool à 95 1 cc.

Mélanger. Comparer aux étalons après 10 minutes. Ces étalons sont constitués par des solutions de sulfate de Cobalt, étalonnés eux-mêmes sur des solutions colorées obtenues en opérant la réaction d'Ehrlich dans les mêmes conditions que ci-dessus sur des solutions titrées et récentes de bilirubine dans la soude N/100. Ils correspondent à 3, 6, 9, 12 et 15 mgr. de bilirubine par litre. Au-dessus de cette concentration, la mesure est effectuée par photométrie à l'aide du photomètre de Vernes muni de l'écran vert et d'une courbe étalon établie par M. Guillaumin à l'aide de la solution titrée de bilirubine déjà utilisée plus haut.

Cette méthode donne pour le sérum normal des valeurs oscillant entre 3 et 5 mgr. par litre, mais ne dénote un excès notable qu'au-dessus de 0 gr. 010.

RÉSULTATS :

Dans 41 cas sur 47, nous avons trouvé des taux inférieurs à 10 mgr.

— 9 au-dessous de 0,003

— 9 au-dessous de 0, 003

— 16 — 0, 003 à 0,006

— 16 — 0,006 à 0,009

Dans six cas seulement la bilirubine était en excès et comprise entre 0,010 et 0,025.

Donc bilirubinémie normale dans 87,3 % des cas et augmentée dans 12,7 %.

DOSAGES EN PÉRIODE DE CRISES

Nous avons pu réussir à faire quelques analyses de sang chez des asthmatiques en période de crise. Nous avons dosé chez eux l'acide urique la cholestérine et la bilirubine et comparé les chiffres ainsi obtenus avec ceux trouvés en dehors des crises.

Nos constatations ont été résumées dans le tableau suivant :

Nom — Age	Acide urique	
	Entre crises — crise	
H., 47	0,051	0,068
V., 51	0,030	0,060
L., 35	0,045	0,074
D., 36	0,055	0,065
R., 39	0,042	0,036
N., 23	0,056	0,045

Cholestérine

Nom — Age	Entre crises — en crise	
H., 47	1, 66	2, 42
V., 51	1, 75	2, 30
L., 35	1, 90	1, 85
D., 36	1, 92	2, 70
R., 39	1, 71	1, 62
N., 23	2	1, 80

Bilirubine

Nom — Age	Entre crises — en crise	
H., 47	0, 004	0, 003
V., 51	0, 003	0, 006
L., 35	0, 006	0, 010
D., 36	0, 008	0, 009
R., 39	0, 004	0, 003
N., 23	0, 005	0, 005

Ainsi sur six cas, nous voyons quatre fois une augmentation de l'uricémie, assez faible dans un cas plus nette dans les trois autres.

La cholestérinémie, et la bilirubinémie subissent une élévation importante chez trois de nos six malades.

Pour l'oxalemie nous n'avons pu établir de comparaison. Cependant chez trois malades elle présentait au moment d'une crise une forte exagération. Par

contre elle était normale chez cinq autres asthmatiques en crise.

Dans l'interprétation de ces résultats, il faut d'ailleurs tenir compte de l'état d'asphyxie qui entraîne, comme l'ont montré les expériences de L. Binet et R. Fabre un certain degré d'hyperuricémie.

Nous pensons cependant que les phénomènes d'asphyxie, ne suffisent pas à eux seuls, pour produire de telles variations et qu'il y a bien au moment des crises une aggravation importante des troubles humoraux constatés dans l'intervalle des crises.

DEUXIÈME PARTIE

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Voyons tout d'abord comment les modifications humorales observées se sont réparties selon le sexe et l'âge des malades.

1° *Influence du sexe* : En relisant nos observations nous voyons que l'hyperuricémie et l'hypercholestérinémie se rencontrent plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Parmi les asthmatiques hyperuricémiques nous trouvons 45 hommes et 18 femmes, tandis que parmi les autres il y a seulement 20 hommes et 31 femmes.

2° *Influence de l'âge*. — Nous avons aussi comparé l'âge des malades hyperuricémiques à celui de ceux ayant une uricémie normale. Le tableau suivant nous donne le résultat de cette comparaison :

Age	Uricémie plasmatique normale	Hyperuricémie
17 à 30 ans	1	7
30 à 40 ans	11	22
40 à 50 ans	18	15
50 à 60 ans	13	15
+ de 60 ans	3	0
	46 cas	59 cas

Dans le groupe des asthmatiques à uricémie normale nous avons donc 12 sujets de moins de 40 ans, et 34 au-dessus de 40 ans alors que dans le groupe des hyperuricémiques nous comptons sur 59 sujets, 29 âgés de moins de 40 ans.

La proportion de sujets jeunes est donc supérieure dans le groupe des asthmatiques présentant des troubles humoraux.

* * *

Considérant l'ensemble de nos résultats nous voyons que les modifications humorales ne présentent pas un caractère constant et absolu. Elles ne sauraient donc revendiquer la participation pathogénique prépondérante que certains auteurs leur attribuent et l'on ne peut édifier une théorie de l'asthme à partir de ces modifications.

Seraient-elles constantes il faudrait montrer encore qu'elles sont vraiment la cause des accidents asth-

matiques et non pas seulement un élément surajouté à l'asthme, évoluant à côté de lui sans le créer directement. La thérapeutique nous donne d'ailleurs une confirmation de cette manière de voir. Les traitements visant à rectifier ces perturbations nutritives, les régimes les plus sévères auxquels se soumettent les malades restent souvent inefficaces.

Ainsi donc, nos recherches si intéressantes qu'elles soient, ne nous ont pas donné la clef du problème de l'asthme.

*
* * *

Mais en confrontant les observations des asthmatiques hyperuricémiques et hypercholesterinémiques, avec celles où nous relevons des chiffres normaux, nous avons pu différencier deux types cliniques assez bien définis :

Les malades du premier groupe nous frappent au premier abord par leur *constitution morphologique* un peu spéciale.

Brevilignes, pléthoriques, le teint coloré ils ont une tendance marquée à l'*obésité* et à la *ptose*.

Dans leurs *antécédents* on note fréquemment des attaques de *goutte*, du *lumbago*, des manifestations articulaires frustes, des *arthralgies* avec craquements, n'entraînant pas l'immobilisation des *crises névralgiques fugaces*.

Les *parentés morbides* dans ce groupe sont représentées surtout par la *goutte* et l'*eczéma*.

L'*évolution* de cette forme d'asthme présente un caractère spécial. Les crises sont le plus souvent très rapprochées, presque quotidiennes à la fois diurnes et nocturnes.

Elles récidivent ainsi pendant des mois avec prédominance pour l'hiver. Elles peuvent prendre le type de dyspnée permanente presque continue sans exacerbations nettes. Elles sont souvent entrecoupées de manifestations bronchitiques et s'accompagnent d'une abondante expectoration. Cette variété d'asthme est en général un asthme *humide*.

Au point de vue *pronostic*, il faut savoir que cet asthme est très tenace et résiste aux méthodes de traitement habituelles à l'autohémé, à la peptone.

On obtient de meilleurs résultats avec l'*autosérothérapie intra-muqueuse* proposée par le Docteur A. Jacquelin.

Mais en outre et surtout, la *thérapeutique* devra logiquement essayer de lutter contre les perturbations humorales révélées par les examens de laboratoire et conditionnant le terrain diathésique de ces sujets. On y arrivera par des *prescriptions d'hygiène* et un *régime* à prédominance fructo-végétarienne. On utilisera avec succès les *laxatifs*, les *diurétiques*, les *médicaments dissolvants de l'acide urique*. On faci-

litera la tâche du foie par les *cholagogues* et l'*opothérapie hépatique*.

L'asthme présenté par les malades du deuxième groupe dont l'état humoral est normal n'a pas le même aspect clinique.

On ne retrouve pas chez eux cette constitution pléthorique et obèse, ces antécédents de goutte ou d'arthralgies. Par contre, nous nous trouvons beaucoup plus fréquemment en présence de phénomènes de *sensibilisation*, sensibilisation aux poussières, aux pollens, au froid, — l'influence climatique est souvent notée dans nos observations — sensibilisation régionale à la campagne ou à la ville, sensibilisation alimentaire due aux troubles digestifs si fréquents dans cette catégorie, sensibilisation enfin de cause professionnelle.

L'influence *endocrinienne* ressort nettement de nos observations en particulier des troubles ovariens. Nous avons noté encore, les *troubles vasomoteurs*, l'instabilité, l'émotivité extrême.

Les *parentés morbides* comportent ici en dehors de l'*eczéma*, l'*urticaire* et la *migraine*.

Si nous suivons l'évolution de cette variété d'asthme nous constatons qu'entre les crises parfois subintrantes et rapprochées, existent des *accalmies* plus ou moins longues.

Si ces crises présentent souvent un caractère paro-

xystique dans les périodes qui les séparent le sujet retrouve son état normal.

L'*asthme sec* est ici dominant. Les troubles vaso moteurs l'emportent sur les phénomènes exsudatifs.

Au point de vue *pronostique*, cet asthme est plus facilement *réductible* et cède mieux aux méthodes de *désensibilisation* (peptone et auto-hémothérapie) qui constituent le fond de la *thérapeutique* à appliquer dans ces cas.

OBSERVATIONS RÉSUMÉES

I. *HYPERURICÉMIE ISOLÉE*

Mme Ch., 48 ans. Asthme humide. Crises quotidiennes. Expectoration abondante, riche flore microbienne.

Laboratoire :

Urée	0, 44
Acide urique	0, 051
Cholestérine	2
Bilirubine	0, 007

M. Ur., 56 ans. Asthme avec emphysème.

Sujet pléthorique, xanthelasma.

Pas de troubles digestifs.

Pas d'équivalents.

Urée	0, 49
Acide urique	0, 054
Cholestérine	2, 32
Bilirubine	0, 004

M. Fa., 30 ans. Asthme avec appendicite chronique.

Vagotonie appendiculaire. Pas de parentés morbides.

Acide urique	0,054
Cholestérine	1,17
Bilirubine	0,006
Urobilinurie assez importante.	

M. I., 20 ans. Asthme depuis l'âge de 13 ans.

Grosses crises paroxystiques.

Influence climatique nette (séjour à Paris) et de certains aliments.

Urée	0,36
Acide urique	0,050
Cholestérine	1,45
Bilirubine	moins de 0,003.

M. Tr. 53 ans. Asthme depuis l'âge de 10 ans.

Crises survenant surtout au réveil et après les repas. Influence saisonnière nette (printemps et automne).

Equivalent : rhume des foins.

Parentés morbides : 0

Urée	0,44
Acide urique	0,067
Cholestérine	1,74
Bilirubine	0,024

M. Ga., 56 ans. Asthme humide remontant à l'enfance. Rhumes fréquents. Pleurésie, laryngite.

Constitution bréviligne. Tendance à l'obésité.

Petit diabète aglucosurique.

Laboratoire :

Urée	0, 50
Acide urique	0, 075
Cholestérine	1, 80
Bilirubine	0, 009
Sucre	1, 66

M. Ab., 46 ans. Crises d'asthme depuis l'âge de 5 ans à caractère très peu paroxystique.

Bronchites fréquentes, pleurésie.

Tendance à l'obésité.

Pas d'équivalents, ni de parentés morbides.

Eosinophilie dans les crachats, mais pas dans le sang.

Urée	0, 46
Acide urique	0, 069
Cholestérine	2, 34

M. Vi., 29 ans. Asthme avec crises nocturnes. Bronchite. Expectoration abondante depuis trois ans. *Urticaire et migraine* dans les antécédents.

Acide urique	0, 063
Cholestérine	1, 40
Bilirubine	0, 015

M. Gu., 39 ans. Asthme avec crises matinales quotidiennes. Gazé, a fait une pleurésie et bacillose fi-

breuse. Pas d'équivalents, ni de parentés morbides.

Acide urique 0,052

Cholestérine 1,33

M. Ar., 45 ans. Crises d'asthme très fréquentes depuis l'âge de 6 ans.

Obésité. Arthritisme floride. Gros mangeur et gros buveur.

A l'examen le foie déborde de quatre travers de doigt. Crises de *goutte* dans les antécédents. Pas d'équivalents.

Acide urique 0,058

Cholestérine 2,25

M. Re., 63 ans. Crises légères mais quotidiennes. Accès de toux paroxystique plusieurs fois par jour, et aussi la nuit.

Bronchite chronique.

Urée 0,46

Acide urique 0,066

Cholestérine 2,04

M. Gui., 34 ans. Asthme ayant débuté il y a cinq ans par des crises typiques, étant devenues plus rapprochées mais moins nettes. Ces crises sont souvent provoquées par le froid.

Equivalents : coryza, laryngo-trachéite.

Parentés morbides : 0

Acide urique 0,054

Cholestérine 1,80

M^{lle} Gui., 30 ans. Rhino-trachéo-bronchite asthmatogène depuis un an.

Bronchites fréquentes.

Influence nette sur les crises du pollen, de l'émotion, de la période prémenstruelle.

Amélioration par les laxatifs.

Pas de parentés morbides.

Urée	0,39
Acide urique	0,067
Cholestérine	1,77

M^{lle} Ka., 19 ans. Asthme depuis 15 jours. Crises typiques. Influence des poussières plutôt que du froid.

Bronchites fréquentes.

Emotivité marquée. *Réactions vasomotrices* + + +

Congestion faciale. Acrocyanose.

Equivalents : coryza apériodique.

Parentés morbides : migraine.

Métabolisme basal + 8,5 %.

Acide urique	0,060
Cholestérine	2,21

M^{me} Maz., 40 ans. Crises d'asthme depuis dix ans d'abord en hiver, puis en été et en hiver.

Equivalents : coryza spasmodique et laryngo-trachéïte.

Parentés morbides : eczéma, urticaire.

Urée	0, 24
Acide urique	0, 051
Cholestérine	2, 10
Sucre	1, 09

Mme C.T., 39 ans. Crises d'asthme depuis 1917.

Début pendant une grossesse.

Très fortes crises paroxystiques avec état de mal lorsque la malade est venue habiter à Paris.

Equivalent : coryza spasmodique.

Parentés morbides : 0

Acide urique	0, 052
Cholestérine	1, 66

M. Mons., 58 ans. Crises très violentes durant jusqu'à 15 h. ayant nécessité sept injections de morphine, calmées seulement par une saignée de 1 litre.

— Céphalée.

— Gros foie.

Urée	0, 49
Acide urique	0, 055
Cholestérine	1, 50

M. Ne., 41 ans. Asthme depuis six mois. Crise presque toutes les nuits.

Pas d'expectoration.

Influence des temps humides.

Bronchite chaque hiver.

Dyspnée d'effort nette. Céphalée et signe de Dieulafoy.

Léger œdème malléolaire le soir.

Cœur : gros à la radio. T.A. : 20-15.

Urée	0, 48
Acide urique	0, 075
Cholestérine	1, 60

Mme Fo., 56 ans. Crises très légères, gêne respiratoire passagère.

Sympathicotomie accentuée.

Urticaire survenant par poussées intenses aux époques prémenstruelles, à horaire fixe, avec un début et une terminaison brusques.

Amélioration par le gynergène.

Urée	0, 38
Acide urique	0, 055
Cholestérine	1, 65
Bilirubine	0, 025
Sucre	0, 95

M. Ku., 42 ans. Asthme léger avec rhinite spasmodique beaucoup plus marquée.

Etat colloïdoclasique vraisemblable.

Insuffisance hépatique (Ictère ayant duré six mois pendant la guerre).

Urée	0, 25
Acide urique	0, 052
Cholestérine	1, 32
Glucose	1, 00

Mme Ga., 33 ans. Asthmatique depuis 13 ans.

Crises nettes mais peu intenses.

Antécédents familiaux³ tuberculeux.

Pas d'équivalents ni de parentés morbides.

Acide urique 0,054

Cholestérine 1,97

Bilirubine 0,002

M. Va., 42 ans. Crises d'asthme depuis sept ans,
provoquées par le froid, l'effort, crises toujours diurnes.

Obésité. Cœur gros. T.A. : 19 1/2-12.

Equivalent : coryza spasmodique intense.

Parentés morbides : urticaire, migraine.

Urée 0,49

Acide urique 0,059

Cholestérine 1,97

Bilirubine 0,005

Mme Cam., 57 ans. Asthme cardiaque depuis six
ans. Crises dyspnéïques survenant la nuit, terminées
par une expectoration blanchâtre. Insuffisance mi-
trale. T.A. : 15 1/2 – 12 1/2.

Dyspnée d'effort pendant la journée.

Oedème malléolaire net.

Influence saisonnière (pas de crises l'été).

Amélioration par les toni-cardiaques.

Urée 0,65

Acide urique 0,059

Cholestérine 1,72

Bilirubine 0,007

M. Pru., 66 ans. Asthme depuis 20 ans. Début par bronchite. Crises typiques tous les étés.

Cœur normal. T.A. : 16-10.

Pas de parentés morbides ni d'équivalents.

Urée	0, 34
Acide urique	0, 062
Cholestérine	2, 45
Bilirubine	0, 006

M. Se., 36 ans. Asthme depuis 1927.

Au début, crises typiques, maintenant gêne respiratoire, puis expectoration chaque nuit.

Acide urique	0, 060
Cholestérine	1, 40

M^{lle} Sc., 19 ans. Asthme depuis un an.

Equivalents : rhume des foins, coryza périodique qui ont précédé l'asthme.

Parentés : urticaire.

Acide urique	0, 056
Cholestérine	1, 27

II. *HYPERURICÉMIE* *AVEC HYPERCHOLESTÉRINÉMIE*

M. De., 67 ans. Dyspnée le jour à l'effort. Accès nocturnes.

Bronchite chronique de longue date. Grosse expectoration. Pas de parentés, ni d'équivalents.

Gros foie.

T.A. : 18-12.

Urée	0, 52
Acide urique	0, 080
Cholestérine	2, 49

M. Jo., 48 ans. Asthme tardif depuis quatre ans. Crises très violentes. Début l'été. Élément saisonnier et climatique important. Crises aux changements de temps.

Élément exsudatif marqué.

— Equivalents : toux coqueluchoïde, rhinite spasmodique.

— Parentés morbides : goutte, urticaire.

Amélioré de façon sensible par l'Uromil.

Acide urique	{ 0, 075
	{ 0, 073
Cholestérine	{ 2, 50
	{ 2, 25

Mme Be., 57 ans. Asthme depuis onze ans. Très intense pendant une grossesse, depuis un an, crises quotidiennes.

Bronchites très fréquentes.

Note hépatique accentuée.

— Equivalent : coryza.

— Parenté morbide : urticaire.

Urée	0, 35
Acide urique	0, 058
Cholestérine	2, 60
Bilirubine	0, 005

Mme Si., 64 ans. Asthme depuis dix ans. Crises quotidiennes depuis deux ans, mais atténuées. Grosse expectoration.

Bronchites très fréquentes depuis la jeunesse.

Note d'effort : T.A. 13,5-8.

Pas de parentés morbides. Céphalées intenses.

Urée	0, 34
Acide urique	0, 052
Cholestérine	2, 82
Bilirubine	0, 003
Sucre	1

Mme Ma., 42 ans. Crises d'asthme fréquentes la première à 18 ans.

Dyspnée presque continue du type emphyséma-teux.

Grosse influence du régime carné, du caoutchouc de l'ammoniaque.

— Parenté morbide : Eczéma.

A fait une cure au Mont-Dore sans résultat.

Acide urique 0,070

Cholestérine 2,64

Mme Ba., 63 ans. Asthme depuis dix ans. Rôle déclenchant de l'humidité.

Actuellement : note d'effort et gêne respiratoire pendant la nuit.

Grosse hypertension. Pas d'œdèmes ni de signes objectifs d'insuffisance cardiaque.

Pas d'équivalents, ni de parentés morbides, si ce n'est quelques migraines.

Urée 0,85

Acide urique 0,060

Cholestérine 2,65

Mme Go., 38 ans. Asthme depuis un an et demi. Dyspnée presque continue. Expectoration : flore assez riche.

— Note respiratoire ancienne (pleurite, bronchite).

— Note nasale.

— Note ovarienne et hépatique.

Pas de parentés, ni d'équivalents.

Urée 0,30

Acide urique 0,050

Cholestérine	2,50
Bilirubine	0,019
Sucre	1,02

Mme Vr., 57 ans. Asthme humide depuis 1916.

Crises très fréquentes.

Expectoration abondante.

Gazé pendant la guerre.

Eczéma + + +

Subictère. Intolérance aux œufs.

Acide urique	0,064
Cholestérine	2,81

III. HYPERCHOLESTÉRINÉMIE ISOLÉE.

M. J.J., 50 ans. Asthme sec depuis quinze ans.

Influence du métier (tourneur).

Gazé en 1915.

Céphalée. Arthrites.

Elément hépatique : Intolérance aux œufs.

Acide urique 0,052

Cholestérine 2,20

Mme Ja., 60 ans. Asthme récent (début il y a cinq mois)

Influence atmosphérique et alimentaire.

Urticaire.

Urée 0,37

Acide urique 0,048

Cholestérine 3 gr.

Bilirubine moins de 3 mgr.

M. Jon., 51 ans. Asthme avec céphalée, vertiges.

Prurit au lavage.

Amélioration par l'Agocholine.

Urée 0,28

Acide urique 0,040

Cholestérine	3 gr.
Bilirubine	0,002
Sucre	1,27

M. Bor., 74 ans. Asthme vrai quoique très tardif.

Migraines depuis l'âge de 20 ans.

Urée	0,45
Acide urique	0,032
Cholestérine	2,50

M. Bom., 32 ans.

Asthme de date récente.

Sclérose pulmonaire intense à la radio.

— Equivalent : coryza.

— Parenté morbide : sciatique, lumbago.

Acide urique	0,042
Cholestérine	2,70

IV. HYPEROXALEMIE

Mme K., 60 ans. Reprise à un âge avancé d'un asthme de l'enfance.

Crises très violentes sur fond permanent.

Acide oxalique 0, 006

Acide urique 0, 043

M. Y., 92 ans. Crises continuelles.

Acide oxalique 0, 009

Acide urique 0, 039

Mme R.,

Acide oxalique 0, 0065

Acide urique 0, 051

M. Ob.,

Acide oxalique 0, 006

Acide urique 0, 064

M. Al., 32 ans. Crises très paroxystiques avec dyspnée intercalaire. Vient d'avoir une série de crises très longues.

Acide oxalique 0, 015

Acide urique 0, 076

M. Z., 28 ans. Crises paroxystiques d'allure colloïdodoclasique.

Paraît actuellement amélioré.

Acide oxalique 0,008

M. La., 30 ans. Asthme avec crises très fréquentes.

Acide oxalique 0,0035

Acide urique 0,067

M. Char., 40 ans. Crises assez paroxystiques.
Actuellement dyspnée mais pas de crises.

Acide oxalique 0,004

Acide urique 0,060

V. OXALÉMIE NORMALE

M. G., 48 ans. Crises fréquentes, peu intenses.

Acide oxalique 0,002

Acide urique 0,065

M. Ca., 59 ans. Crises très fréquentes, presque état de mal.

Acide oxalique moins de 0,002

Acide urique 0,052

M. X., 25 ans. Grosses crises paroxystiques.

En état de crise.

Acide oxalique 0,003

Acide urique 0,082

M. Sa., 34 ans. Asthme des foins, actuellement amélioré.

Acide oxalique : moins de 0,002.

Mme Ma., 47 ans. Asthme très paroxystique.

Acide oxalique, moins de 0,002

Acide urique 0,050

Mme Va., 48 ans. Crises très fréquentes souvent prémenstruelles.

Acide oxalique, moins de 0,002

Acide urique 0,039

M. L., 42 ans. Crises très paroxystiques la dernière remonte à quinze jours.

Acide oxalique, moins de 0,002

Acide urique 0,062

VI. URICÉMIE ET CHOLESTÉRINÉMIE NORMALES

M. Pa., 60 ans. Asthme depuis 20 ans. Répétition irrégulière des crises, mais surtout l'hiver. Influence climatique (froid, pluie, vent). Actuellement gêne respiratoire à l'effort entre les crises.

— Equivalent : rhinite spasmodique.

— Parenté morbide : migraine.

Acide urique 0,046

Cholestérine 1,73

Mme Va., Asthme ayant débuté il y a huit ans, après gastro-entérostomie pour ulcus duodénal. Crises subintrantes survenant 3 h. après le repas. L'examen des selles montre une insuffisance pancréatique.

— Equivalent : coryza spasmodique.

— Parenté morbide : urticaire.

Urée 0,30

Acide urique 0,035

Cholestérine 2,04

Bilirubine 0,003

Sucre 0,97

Mme Pa., 65 ans. Crises subintrantes depuis deux

ans. Dyspnée le jour à l'effort. la nuit, crises plus nettes suivies d'expectoration blanchâtre.

Influence athmosphérique nette.

Cœur normal. T.A. — 17-10.

Pas de parentés morbides.

Urée	0, 27
Acide urique	0, 040
Cholestérine	1, 68

M. Te., 20 ans. Dyspnée paroxystique depuis six mois survenant à l'effort et la nuit à 2 h. du matin.

Asthme sec.

Broncho-pneumonie dans l'enfance.

Acide urique	0, 049
Cholestérine	1, 60
Bilirubine	0, 004

M. Ma., 44 ans. Asthme depuis huit mois. Crises peu paroxystiques mais très fréquentes. Muqueuse nasale irritée de manière chronique probablement par des causes professionnelles.

Le foie déborde légèrement et est sensible à la pression.

Urée	0, 32
Acide urique	0, 047
Cholestérine	1, 28

Mme Fr., 48 ans. Asthme depuis un an. Gêne respi-

ratoire fréquente, qui s'accroît parfois en crises elles-mêmes peu intenses.

— Equivalents : coryza spasmodique.

— Parentés morbides : 0.

Urée	0, 40
Acide urique	0, 048
Cholestérine	1, 96
Glucose	0, 93

M. Gu., Crises légères depuis l'âge de 18 ans. Bronchites fréquentes avec grosse expectoration. Insuffisance hépatique.

Urée	0, 37
Acide urique	0, 029
Cholestérine	2, 25
Bilirubine	0, 004
Glucose	1 gr.

Mme Mu., 52 ans. Asthme remontant à l'âge de 18 ans. Crise d'abord tous les deux mois et actuellement tous les quatre jours.

Influence climatique et alimentaire.

Gêne respiratoire à la marche sans exsudation bronchique.

Insuffisance hépatique nette.

— Equivalents : rhinite spasmodique. Trachéo-bronchite.

— Parenté morbide : migraine.

Acide urique	0, 050
Cholestérine	1, 73

Mme Vi., 49 ans. Crises subintrantes survenant à l'effort (ou bien, à la marche en faisant son travail) et au repos, pendant la digestion.

Gros élément hépatique. Trois jaunisses, coliques hépatiques, xanthelasma.

— Equivalent : coryza spasmodique.

— Parenté morbide : Eczéma.

Urobilinurie assez abondante.

Sang :

Urée	0, 34
Acide urique	0, 046
Cholestérine	1, 80
Bilirubine	0, 006

Mme Ar., 47 ans. Asthme depuis 20 ans. Crises très violentes, très espacées sauf depuis quelque temps.

Bronchites très fréquentes. A la radio, ombre broncho-vasculaire exagérée, diaphragme festonné.

Pas de troubles digestifs.

— Equivalent : coryza spasmodique, rhume des foins.

— Parenté morbide : 0.

Acide urique	0, 035
Cholestérine	2, 16
Bilirubine	0, 004

Mme Du., 39 ans. Asthme depuis sept ans. Plusieurs attaques.

Influence atmosphérique nette.

Grosse expectoration : flore très abondante.

Parentés morbides : migraine.

Acide urique	0,047
Cholestérine	1,87
Sucre	1,02

M^{lle} Em., 51 ans. Asthme apparu il y a trois ans lors de la ménopause. Etat de mal depuis un an.

— Equivalents : rhino pharyngite et trachéo-bronchite spasmodiques.

Urines : urobiline.

Elimination uréïque et urique légèrement abaissée.

Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total un peu abaissé.

Sang :

Acide urique	0,037
Cholestérine	2,25

Mme Des., 46 ans. Asthme depuis l'âge d 32 ans, plutôt sec avec influence nette du froid.

Sensibilisation à l'aspirine.

Elément vaso-moteur important.

— Equivalent : rhinite spasmodique très marquée.

— Parenté morbide : urticaire important.

Acide urique	0,048
Cholestérine	1,87

Mme Ba., 46 ans. Asthme à début tardif (depuis un an).

Parenté morbide : Eczéma.

Castration radiothérapique pour fibrome en 1927.

Arrêt des règles.

Acide urique	0, 043
Cholestérine	2, 25

Mme Rob., 60 ans. Asthme datant de l'enfance.

Atténuation des crises entre 20 et 57 ans.

Reprise des crises l'hiver.

Cœur normal. T.A. 22 1/2-12.

Parentés morbides : *urticaire, migraine.*

Urée	0, 45
Acide urique	0, 049
Cholestérine	2, 27
Bilirubine	0, 010

Mme Da., 49 ans.

Laryngo trachéite spasmodique.

Sciatique ayant duré 18 mois.

Urée	0, 46
Acide urique	0, 044
Cholestérine	2, 14
Bilirubine	0, 005

M. Ch., 49 ans. Asthme depuis huit mois.

Influence climatique nette.

Gros facteur alimentaire.

— Equivalent : 0.

— Parentés morbides : fortes migraines ayant précédé l'asthme.

Acide urique 0,34

Cholestérine 2,0

M. Oj., 37 ans. Coryza spasmodique presque continu depuis un an.

— Parenté morbide : migraine.

— *Troubles vaso-moteurs de la face.*

Acide urique 0,039

Cholestérine 2,30

M. Co., 41 ans. Asthme chez un intoxiqué professionnel (mercure).

Début il y a trois ans, mais crises plus importantes depuis dix jours.

Influence climatique nette.

Signes d'intoxication (arthralgies, amaigrissement stomatite, chute des dents).

Urée 0,26

Acide urique 0,050

Cholestérine 1,95

Biliruline 0,002.

M. De., 49 ans. Asthme depuis 17 ans.

Crises violentes au début, puis s'espçant deviennent très atténuées.

— Equivalent : coryza depuis vingt ans.

— Parenté morbide : *urticaire* assez important.

Urée	0, 48
Acide urique	0, 044
Cholestérine	1, 48
Bilirubine	0, 002
Glucose	0, 83

M. Ga., 34 ans. Crises d'asthme assez violentes.
Epine nasale.

— Parenté morbide : *urticaire* assez intense.

Urée	0, 36
Acide urique	0, 047
Cholestérine	1, 59
Bilirubine	0, 003
Glucose	0, 925

M. Guy., 58 ans. Dyspnée vive presque continue.
Emphysème. Slérose pulmonaire.

Terrain dystrophique avec ptose.

Acide urique	0, 040
Cholestérine	1, 12

M. Sch., 56 ans. Asthme remontant à 1901. Crises rares au début. Depuis un an dyspnée presque continue.

Influence atmosphérique.

Pas d'équivalent ni de parenté morbides.

Acide urique 0,028

Cholestérine 1,52

CONCLUSIONS

I. Afin d'avoir une vue d'ensemble sur l'état humoral des asthmatiques, nous avons réuni les dosages pratiqués dans le sang de 120 *malades* recherchant le taux de l'*acide urique plasmatique*, de l'*acide oxalique*, de la *cholestérine*, de la *biliruline* et des *composés sulphydrylés globulaires*.

Notre statistique concerne uniquement des adultes atteints d'*asthme vrai*, l'*asthme infantile*, ainsi que l'*asthme cardiaque* ou *rénal* étant éliminés du cadre de ces recherches.

II. Grâce au concours de M. Ch. O. Guillaumin nous avons pu doser dans les globules, ces composés qui réduisent le réactif phosphotungstique en milieu alcalin, à la manière de l'*acide urique* et que nous avons appelés : « *composés sulphydryles* ». Nous les trouvons toujours *augmentés*. (61 fois sur 62 cas examinés).

Une explication précise de cette anomalie globulaire est actuellement prématurée. Nous ne pouvons que souligner la *quasi-constance* avec laquelle le glutathion sanguin a été trouvé en excès chez nos asthmatiques.

Le dosage de l'*acide urique* dans le plasma nous a montré un excès dans 64 cas sur 120 soit 53 % *des cas*.

Celui de l'*acide oxalique* effectué sur 27 malades nous a donné :

- 12 résultats normaux,
- 9 cas d'hyperoxalémie modérée < 0,006
- 6 cas d'hyperoxalémie importante comprise entre 0,006 et 0,015.

Donc *hyperoxalémie* dans 52 % des cas, proportion très voisine de celle trouvée pour l'acide urique plasmatique.

— Quant à la *cholestérine* nous l'avons trouvée :

- 10 fois inférieure à 1 gr. 50, soit 9 %.
- 81 fois normale comprise entre 1 gr.5 et 2 gr. 50 soit 73,6 %.
- 19 fois, nettement élevée au-dessus de 2 gr.50 soit 17 %.

Donc *hypercholestérinémie* marquée seulement dans 1/5 des cas.

Enfin, pour la *bilirubine* nous avons relevé :

- 9 taux inférieurs à 0,003
- 16 — variant de 0,003 à 0,005.
- 16 — — 0,006 à 0,009.
- 6 — — 0,010 à 0,025.

Donc normale dans 87,3 des cas et en excès dans 12,7 %.

En résumé, il ressort de ces résultats :

— la *quasi-constance de l'élévation des composés sulfhydrylés globulaires.*

— la *fréquence relative de l'hyperuricémie plasmatique et de l'hyperoxalémie, constatées environ dans la moitié des cas,*

— la *rareté relative de l'hypercholestérinémie et de l'hyperbilirubinémie constatées seulement une fois sur 5.*

III. Les dosages pratiqués en période de crise nous ont montré :

— 4 fois sur 6 une hyperuricémie paroxystique.

— 3 fois sur 6 une augmentation nette de la cholestérine et de la bilirubine.

Il semble donc qu'il y a bien au *moment des crises une exagération des troubles humoraux.*

IV. En rapportant nos résultats aux observations des malades nous avons pu établir l'influence de l'âge et du sexe.

Nous avons constaté une *légère prédominance du sexe masculin* dans le groupe des *asthmatiques hyperuricémiques*, ainsi qu'une *proportion plus forte de sujets jeunes* âgés de moins de 40 ans dans ce même groupe.

V. La lecture de nos observations nous a permis de distinguer deux types cliniques d'asthme.

Celui des sujets présentant des *troubles humoraux* se caractérise par :

— une constitution *pléthorique* avec tendance à l'*obésité*.

— la présence dans les antécédents d'*arthralgies* de *goutte*, de *névralgies*.

— le *retour fréquent* des crises sans rémission.

— l'*expectoration abondante* qui les accompagne.

— la *tenacité* de l'affection, sa résistance au traitement.

— l'indication des *médicaments uricolytiques* et *cholagogues*.

Celui des sujets dont l'état humoral est normal présente des caractères tout différents :

— importance des phénomènes de *sensibilisation* alimentaire, climatique ou professionnelle.

— note *endocrinienne* plus marquée.

— alternance avec *migraine* et *urticaire*.

— crises séparées par de longs intervalles de bonne santé.

— *asthme sec* dans la plupart des cas.

— succès des *thérapeutiques de désensibilisation*.

VI. Le caractère inconstant et dissocié des perturbations humorales relevées chez nos malades, ne nous permet pas de prendre parti dans la discussion de la pathogénie de l'asthme et du rôle qu'elles peuvent jouer dans la constitution du terrain asthmatique.

La distinction que nous avons pu faire, de deux variétés d'asthme, réclamant chacune une thérapeutique spéciale, nous confirme dans notre opinion : nous devons considérer l'asthme comme un syndrome relevant de causes multiples et dont chaque cas nécessite un interrogatoire minutieux, un examen approfondi et un traitement approprié à ses conditions étiologiques et pathogéniques particulières.

Vu :
le Doyen,
ROUSSY.

Vu :
le Président de la Thèse,
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1). ANDRÉ (J.). — *L'asthme et son traitement*. (Baillères, 1928).
- (2). BEZANÇON (F.). — *L'asthme*. (rapports présentés au premier Congrès international du Mont-Dore 1932).
- (3). BINET (L.) et FABRE (R.). — *Variations de la teneur du sang en acide urique suivant l'état de la fonction respiratoire* (Comm. Acad. des Sciences, 26 mars 1928).
- (4). BOUTEILLE (F.). — *La diathèse cholestéro-précipitante et le foie dans l'asthme*, thèse, Paris, 1933.
- (5). BUGNARD (L.). — *Régulation cholestérinémique dans le poumon*, thèse, Toulouse, 1929.
- (6). CANTONNET (P.). — *Traitement curatif de l'asthme* (Comm. Acad. de Méd. 22 février 1927).
- (7). CANTONNET (P.). — « Pathogénie et traitement de l'asthme », (*Monde Médical*, 8 juin 1931).
- (8). CASTAIGNE (J.). — « La complexité de l'interprétation de la cholestérolémie en clinique humaine », (*Journ. méd. franç.*, février 1935).
- (9). CHAUFFARD, BRODIN, GRIGAUT. — *Le dosage de l'acide urique dans le sang*, (Soc. biologie, 8 mars 1920).
- (10). CHAUFFARD, BRODIN, GRIGAUT. — *L'action d'arrêt du foie sur l'acide urique exogène*, (C.R. Acad. des Sciences, 21 fév. 1921).

- (11). CHAUFFARD, GUY LAROCHE, GRIGAUT. — « Le cycle de la cholestérine dans l'organisme », (*Annales de Médecine*, 1920, t. VIII).
- (12). CORDIER (V.). — *Les glandes endocrines et le foie dans l'asthme*. (Rapport au Congrès de l'asthme du Mont-Dore 1932).
- (13). CORDIER, ENSELME et VALIN. — Congrès du Mont-Dore, 1932.
- (14). DEBIDOUR (A.) et NAGEOTTE (M^{lle} M.). — « Etude de la cholestérolémie chez les asthmatiques », (*Annales Soc. hydr.* Paris, 1935-36, n° 6).
- (15). ECK et DESBORDES. — *Intérêt de la mesure du pouvoir cholestérolytique du sérum pour l'étude du métabolisme du cholestérol*. (Soc. biologie 27 octobre 1934, p. 429).
- (16). FURONOKA (F.), INOVÉ (H.), ISAWA (S.), TRUSKINA (P.). — *Blood chemistry in bronchiol asthma*, (Jap. J.M. 19 mai 1934).
- (17). GALUP et SÉGARD. — *Pathogénie et traitement de l'asthme*,)Paris, Doin, 1927).
- (18). GÉRARDO de VILLEGAS. — « Les hypercholesterinemia en el asma », (*Revista medica de Malaga*, octobre 1929).
- (19). GRIGAUT. — *Le cycle de la cholestérinémie*, thèse, Paris, 1913.
- (20). GUILLAUMIN (Ch. O.). — « Sur le dosage et la constitution d'une fraction de l'acide urique sanguin », (*Soc. biologie*, 4 février 1922).
- (21). GUILLAUMIN (Ch. O.). — « Sur les composés uriques du sang humain », (*Soc. biologie*, 13 janvier 1923).

- (22). GUILLAUMIN (Ch. O.). — « L'étude du sang et des urines chez le gouteux », (*Rapp. au Congrès de Vittel*, 1935).
- (23). JACQUELIN (A.). — « L'asthme et ses parentés morbides », (*Rapport au 1^{er} Congrès du Mont-Dore*, 1932).
- (24). JACQUELIN (A.). — « Asthme et diathèse uricémique », (*Avenir Médical*, février 1932).
- (25). JACQUELIN (A.) et OECONOMU (D.). — « Le type morphologique des asthmatiques », (*Bull. et mémoire Soc. des hôpitaux de Paris*, 20 mars 1931).
- (26). JACQUELIN (A.), et BONNET (G.). — « Traitement de l'asthme par l'autosérothérapie intramuqueuse », (*Presse médicale*, 14 février 1934).
- (27). GUY LAROCHE et GRIGAUT. — « Les modifications de la cholestérinémie chez les oxalémiques », (*Soc. biologie*, 21 avril 1928).
- (28). LOEPER. — *L'oxalémie*, (Rapport au XIII^e Congrès français de médecine, octobre 1912).
- (29). LOEPER, LEMAIRE et LESURE. — « Pouvoir cholestérolytique du sérum », (*C.R. Soc. biologie*, 1928, p. 101, 14 janvier).
- (30). MONCORGÉ. — *L'asthme* (Vigot, 1928).
- (31). PAILLARD. — « Les excès de cholestérine en pathologie », (*Journ. méd. français*, mars 1929).
- (32). RÉGNIER. — « Notions actuelles sur le glutathion », (*Bull. méd.*, 31 mars 1934).
- (33). SÉDILLOT. — *L'asthme, uricémie respiratoire d'origine hépatique*, Arnette, Paris, 1926.
- (34). SÉDILLOT. — *L'asthme*, 2^e édition Arnette, Paris, 1934.

- (35). SCHLEMMER. — « Asthme et acide urique », *Presse méd.*, 1896, p. 222.
 - (36). TISSIER et ECK. — Rapport à la Société de thérapeutique, 18 octobre 1934.
 - (37). VALIN (J.). — *Le rôle du terrain dans l'asthme bronchique*, thèse, Lyon, 1930.
 - (38). VALIN (J.). — « L'état biochimique des humeurs de l'asthmatique », (*Journ. de Méd. de Lille*, juillet 1933).
 - (39). VENDEL. — *Terrain et sensibilisation dans l'asthme au point de vue thérapeutique*, thèse, Paris, 1931.
 - (40). WEIL (M.P.). — « L'uricémie, témoin de l'insuffisance rénale » (*Soc. biologie*, 5 novembre 1921).
-

